

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日

2003年1月30日 (30.01.2003)

PCT

(10) 国際公開番号

WO 03/007992 A1

(51) 国際特許分類⁷: A61K 45/06, 31/19, A61P 9/00, 43/00

(74) 代理人: 大家 邦久 (OHIE,Kunihisa); 〒103-0013 東京都 中央区 日本橋人形町 2 丁目 2 番 6 号 堀口第 2 ビル 7 階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/07212

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) 国際出願日: 2002年7月16日 (16.07.2002)

(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ヨーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(25) 国際出願の言語: 日本語

添付公開書類:
— 國際調査報告書

(26) 国際公開の言語: 日本語

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(30) 優先権データ:
特願2001-217755 2001年7月18日 (18.07.2001) JP

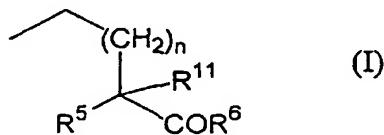
(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府 大阪市 中央区 道修町 2 丁目 1 番 5 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 本庄 金良 (HONJO,Kaneyoshi) [JP/JP]; 〒569-1112 大阪府 高槻市 別所本町 5 番 37 号 102 Osaka (JP). 立石 成人 (TATEISHI,Narito) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町 桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 勝部 伸夫 (KATSUBE,Nobuo) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町 桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP).

(54) Title: REMEDIES FOR BRAIN ISCHEMIC DISEASES

(54) 発明の名称: 脳虚血疾患治療剤



(57) Abstract: Remedies and/or preventives for brain ischemic diseases comprising two active ingredients, namely, an astrocytic function-improving agent, preferably a compound represented by the following general formula (I), and a thrombolytic agent, preferably a tissue plasminogen activator: (I) wherein R⁶ represents hydroxy, etc.; and (1) n is 1, R¹¹ represents hydrogen, and R⁵ represents (alkyl having a fluorine atom as a substituent of a carbon atom)-CH₂-; or (2) n is 0 or 1, R¹¹ represents hydrogen, etc., and R⁵ represents alkyl, etc. These drugs show synergistic therapeutic effects compared with the case where an astrocytic function improving agent and a thrombolytic agent are separately administered.

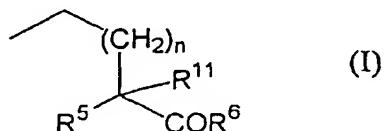
[統葉有]

WO 03/007992 A1



(57) 要約:

アストロサイト機能改善剤、好ましくは一般式（I）



(式中、R⁶は、ヒドロキシ基他を表わし、(1) nが1を表わし、R¹¹が水素を表わし、R⁵が（1個の炭素原子がフッ素原子で置換されているアルキル）-CH₂-基を表わすか、または(2) nが0または1を表わし、R¹¹が水素他を表わし、R⁵がアルキル基他を表わす。)で示される化合物、および血栓溶解剤、好ましくは組織性プラスミノーゲン活性化因子の2成分を有効成分として用いる脳虚血疾患の治療および／または予防剤。

本発明の薬剤は、アストロサイト機能改善剤および血栓溶解剤をそれぞれを単独に投与した場合に比べて相乗的な治療効果を奏する。

明 紹 書

脳虚血疾患治療剤

5 技術分野

本発明は、脳虚血疾患の治療剤に関する。

さらに詳しくは、アストロサイト機能改善剤および血栓溶解剤の2成分を有効成分として含有する脳虚血疾患の治療および／または予防剤に関する。

10 背景技術

脳虚血疾患とは、血管が何らかの理由で詰まる血栓やアテローム硬化等により、脳に必要な血液が供給されない疾患を指し、例えば、脳梗塞、脳出血、くも膜下出血、白質異常症等の疾患が挙げられる。

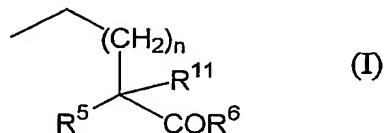
現在、脳虚血疾患の治療には、血流改善剤、脳代謝賦活剤、ラジカルスカルベンジャー等が用いられている。例えば、脳梗塞であれば、生じた血栓を溶解し、再度血液の流れを取り戻すことにより治療が行われる。生じた血栓の溶解には、通常血栓溶解剤が用いられる。血栓溶解剤としては、例えば、組織性プラスミノーゲン活性化因子（t-PAと省略する。）、ウロビリノーゲン（ウロキナーゼ）等が用いられている（N. Engl. J. Med. 333, 1581 (1995)）。

しかしながら、血栓溶解剤、特にt-PAは、虚血後時間が経ってからの投与では、出血や再灌流傷害等の副作用を起こしたり（J. Nucl. Med. 41, 1409 (2000)）、結果として治療効果が上がらない等の理由から、投与は虚血後3時間以内に制限されている。

一方、アストロサイト機能改善剤は、虚血後かなり時間（24～48時間）を経ても神経症状の改善作用を持つが、血栓の溶解能はない。

アストロサイト機能改善剤としては、例えば、特開平7-316092号（米国特

許第 6201021 号) に記載されており、その中で一般式 (I)



(式中、R⁶は、ヒドロキシ基、C 1～4 のアルコキシ基、フェニル基 1 個で置換された C 1～4 のアルコキシ基、または N R⁹ R¹⁰ 基

5 (基中、R⁹ および R¹⁰ はそれぞれ独立して

(i) 水素原子、

(ii) C 1～4 のアルキル基、

(iii) フェニル基、

(iv) C 1～4 のアルコキシ基またはカルボキシル基で置換されているフェニ

10 ル基、

(v) 窒素原子 1 個含有する 4～7 員の複素環、または

(vi) フェニル基、C 1～4 のアルコキシ基またはカルボキシル基で置換されているフェニル基あるいは窒素原子を 1 個含有する 4～7 員の複素環で置換されている C 1～4 のアルキル基を表わすか、または、

15 (vii) それらが結合する窒素原子と一緒にとなって、窒素原子を 1 または 2 個を含有する 4～7 員の複素環または、窒素原子と酸素原子を 1 個ずつ含有する 4～7 員の複素環を表わすか、または、

(viii) それらが結合する窒素原子と一緒にとなってアミノ酸残基を表わす。) を表わし、

で示される基を表わす。) を表わし、

20 n、R¹¹ および R⁵ は、

(1) n が 1 を表わし、

R¹¹ が水素原子を表わし、

R⁵ が (1 個の炭素原子が 1～3 個のフッ素原子で置換されている C 1～1
0 のアルキル) -CH₂- 基を表わすか (ただし、R⁵ は F- (CH₂)₅-、

$F - (CH_2)_6 -$ 、 $F - (CH_2)_7 -$ 、 $F_3C - (CH_2)_2 -$ で示される基は表わさない。）、または

(2) n が 0 または 1 を表わし、

R^{11} が水素原子または塩素原子を表わし、

5 R^5 が C 3 ~ 10 のアルキル基、

C 3 ~ 10 のアルケニル基、

C 2 ~ 10 のアルコキシ基、

C 2 ~ 10 のアルキルチオ基、

C 3 ~ 7 のシクロアルキル基、

10 フェニル基、

フェノキシ基、

$F - (CH_2)_m -$ 基（基中、 m は 5 ~ 7 の整数を表わす。）、

$F_3C - (CH_2)_2 -$ 基、

（塩素原子 1 または 2 個で置換されている C 2 ~ 10 アルキル） $-CH_2 -$ 基、

15 (C 1 ~ 4 アルコキシ基、C 3 ~ 7 のシクロアルキル基、フェニル基または
フェノキシ基から選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されている C 1 ~ 5
のアルキル) $-CH_2 -$ 基を表わすか、または

R^5 は R^{11} と一緒にになって C 3 ~ 10 のアルキリデン基を表わす。)

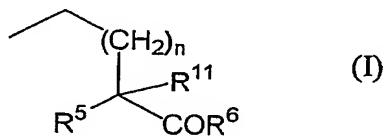
で示される化合物が、脳機能改善（特にアストロサイト機能改善）作用を有
20 し、そのため、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上麻痺、
オリーブ橋小脳萎縮症、脳卒中や脳外傷後の神経機能障害、多発性硬化症、
星状膠細胞腫、髄膜炎、脳腫瘍、クロッツフェルドーやコブ病、エイズ痴呆
等の治療および予防に有用であると記載されている。

アストロサイト機能改善剤とは、アストロサイトが、何らかの理由により、
25 活性化され、それが放出する因子により神経細胞が傷害を受けることにより
生じる疾患の治療に有効な薬剤である。この薬剤は、アストロサイトの活性

化を抑制するだけでなく、活性化されたアストロサイトを正常なアストロサイトに戻す作用も有している。

発明の開示

- 5 本発明者らは、これらの事実から、血栓溶解剤とアストロサイト機能改善剤の両者の併用による脳梗塞の治療が行えないか検討した。その結果、アストロサイト機能改善剤は、t-PAのような血栓溶解剤の血栓溶解作用を抑制することなく、相乗的に、生存率・神経症状を改善し、脳梗塞の治療に用いることができることを見いだし、本発明を完成した。
- 10 すなわち、本発明は、アストロサイト機能改善剤および血栓溶解剤の両者を有効成分として含有する脳虚血疾患の治療および／または予防剤に関する。本発明に用いられるアストロサイト機能改善剤としては、例えば、一般式(I)



- 15 (式中、R⁶は、ヒドロキシ基、C1～4のアルコキシ基、フェニル基1個で置換されたC1～4のアルコキシ基、またはNR⁹R¹⁰基
(基中、R⁹およびR¹⁰はそれぞれ独立して
(i) 水素原子、
(ii) C1～4のアルキル基、
20 (iii) フェニル基、
(iv) C1～4のアルコキシ基またはカルボキシル基で置換されているフェニル基、
(v) 窒素原子1個含有する4～7員の複素環、または
(vi) フェニル基、C1～4のアルコキシ基またはカルボキシル基で置換され

ているフェニル基あるいは窒素原子を1個含有する4～7員の複素環で置換されているC 1～4のアルキル基を表わすか、または、

(vii) それらが結合する窒素原子と一緒にとなって、窒素原子を1または2個を含有する4～7員の複素環または、窒素原子と酸素原子を1個ずつ含有する4～7員の複素環を表わすか、または、
5

(viii) それらが結合する窒素原子と一緒にとなって、アミノ酸残基を表わす。) で示される基を表わす。) を表わし、

n、R¹¹およびR⁵は、

(1) nが1を表わし、

10 R¹¹は、水素原子を表わし、

R⁵は、(1個の炭素原子が1～3個のフッ素原子で置換されているC 1～1
0のアルキル) -CH₂-基を表わすか(ただし、R⁵は、F-(CH₂)₅-、
F-(CH₂)₆-、F-(CH₂)₇-、F₃C-(CH₂)₂-で示される基
は表わさない。)、または

15 (2) nが0または1を表わし、

R¹¹は、水素原子または塩素原子を表わし、

R⁵が、

C 3～10のアルキル基、

C 3～10のアルケニル基、

20 C 2～10のアルコキシ基、

C 2～10のアルキルチオ基、

C 3～7のシクロアルキル基、

フェニル基、

フェノキシ基、

25 F-(CH₂)_m-基(基中、mは5～7の整数を表わす。)、

F₃C-(CH₂)₂-基、

(塩素原子 1 または 2 個で置換されている C 2 ~ 10 アルキル) - CH₂- 基、(C 1 ~ 4 アルコキシ基、C 3 ~ 7 のシクロアルキル基、フェニル基またはフェノキシ基から選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されている C 1 ~ 5 のアルキル) - CH₂- 基を表わすか、または、

- 5 R⁵ は R¹¹ と一緒にになって C 3 ~ 10 のアルキリデン基を表わす。) で示される化合物、その非毒性塩、またはその水和物が挙げられる。

また、本発明に用いられる血栓溶解剤としては、例えば、組織性プラスミノーゲン活性化因子、ウロビリノーゲン等が挙げられる。

本発明に用いられる、アストロサイト機能改善剤のうち、より好ましい態
10 様は、(R) - 2 - プロピルオクタン酸、その非毒性塩である。しかしながら、本発明における代表的な化合物である (R) - 2 - プロピルオクタン酸のみならず、一般式 (I) で示される化合物は、アストロサイトの機能改善作用を有するので、脳虚血疾患に有効であることが十分予測される。

本発明に用いられる、血栓溶解剤としては、例えば、組織性プラスミノーゲン活性化因子 (t - P A) 、ウロビリノーゲン等が挙げられ、より好ましい態様は、組織性プラスミノーゲン活性化因子である。

本発明の対象となる疾患は脳虚血疾患である。この中には、脳梗塞、脳出血、くも膜下出血、白質異常症等が含まれ、後述の実験からより有効であることが予測される疾患は、脳梗塞である。

20 本発明は、アストロサイト機能改善剤と血栓溶解剤を同時に投与することからなる脳虚血疾患の治療方法、およびアストロサイト機能改善剤を血栓溶解剤の投与後に投与することからなる脳虚血疾患の治療方法をも含む。後に示される実験でも明らかのように、アストロサイト機能改善剤は、虚血後、かなり時間が経っても作用は有効であること、また、血栓溶解剤の血栓溶解
25 作用を抑制しないため、必ずしも同時に投与する必要はない。

一般式 (I) で示される化合物は、それ自身公知であるか、または特開平 7

-316092 号（米国特許第 6201021 号）、WO00/48982 号明細書記載の方法により製造することができる。

本発明に用いられる血栓溶解剤は公知であり、例えば、t-P A、ウロビリノーゲンは市販されている。

5 本発明に用いられる一般式（I）で示される化合物は、公知の方法で相当する塩に変換される。塩は、毒性のない水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロヘンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩が挙げられる。特に好ましくは、ナトリウム塩である。
10
15

本発明に用いられる一般式（I）で示される化合物は、公知の方法で相当する酸付加塩に変換される。酸付加塩は、毒性のない水溶性のものが好ましい。適当な酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオニン酸塩、グルクロロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

本発明に用いられる一般式（I）で示される化合物またはその塩は、公知の方法により水和物に変換される。

[本発明の薬剤の薬理活性]

25 アストロサイト機能改善剤および血栓溶解剤からなる本発明の薬剤は、以下の脳虚血モデル実験でも明らかなように、神経症状の改善効果がみられ、

そのため、脳虚血疾患に有効であると考えられる。

[毒性]

本発明でいうアストロサイト機能改善剤の毒性は十分に低いものであり、医薬品として使用するために十分安全であることが確認された。例えば、一般式（I）で示される化合物のうち、（R）-2-プロピルオクタン酸は、イヌを用いた単回静脈内投与では、100mg/kgで死亡例が見られなかった。

t-PAは、元々生体内物質であり、過剰にさえ投与しなければ問題はない。

10

産業上の利用の可能性

[医薬品への適用]

アストロサイト機能改善剤および血栓溶解剤からなる本発明の薬剤は、脳虚血疾患の治療および／または予防に有用である。

15 本発明の薬剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、0.1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、静脈内投与）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

本発明化合物を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用

液剤、および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。また、口腔内に挿入付着させる含嗽剤、舌下剤等も含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

- 5 このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、
10 安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆してもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含さ
15 れる。

経口投与のための内服用液剤は、薬剤的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤
20 は、湿润剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。
25 溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレン glycol、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等および

それらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定される
10 ものではない。

実施例1：トロンビン誘発性局所脳虚血モデルにおける本発明の効果

[実験]

1) 虚血モデルの作製

W i s t e r 系雄性ラット（8週齢）を1群20匹で用いた。ラットをハロタン麻酔下、切開し、頸動脈を剥離した。トロンビン（10国際単位）が入ったポリエチレンチューブを頸動脈より注入し、 $10 \mu L$ の血液を吸い込み、10分間貯留した。チューブ内の血栓をトロンビンと共に頸動脈に注入した（J. Cereb. Blood Flow Metab. 17, 123 (1997)）。

神経症状は、Brain Res. 452, 323 (1988)記載の方法に準じてスコア化した。
20 スコア評価は、トロンビン注入6時間後、24時間後、48時間後および72時間後に行い、累積した。生存期間については、トロンビン注入後から72時間後まで、1時間ごとに死亡の有無を確認し測定した。

2) 薬剤の投与

t - P A (アクチバシン、10万国際単位、協和発酵工業（株）製) は、
25 トロンビン注入40分後から、麻酔下で、 $33 \mu L$ /分で15分間持続注入した。（R）-2-プロピルオクタン酸（以後、化合物Aと省略する。）は、

トロンビン注入 6 時間後、24 時間後、48 時間後の計 3 回、 10 mg/mL / kg の量を尾静脈より投与した。単剤投与群、対照群には、おのおの生理食塩水を同様に投与した。*は、対照群に対し、有意差があることを示す (Log-rank test)。

5 [結果 (生存率)]

トロンビン誘発性局所脳虚血モデルにおけるトロンビン注入 72 時間後の生存率を、表 1 に示す。

表 1

群	生存個体数	72 時間後の生存率
対照群(生理食塩水)	6	30. 0%
t-PA投与群	7	35. 0%
化合物A投与群	12	60. 0% *
t-PAおよび化合物A投与群	14	70. 0% *

* $p < 0.05$

[考察 (生存率)]

10 表 1 に示されるように、t-PA、化合物 A (アストロサイト機能改善剤) を各々単剤投与した場合に比べ、両方の薬剤を投与した場合は、生存率が高くなっていることが認められる。特に t-PA 単剤に比べると生存個体数が 2 倍であることがわかる。

[結果 (神経症状スコア)]

15 72 時間生存したラット対照群、t-PA 投与群、化合物 A (アストロサイト機能改善剤)、t-PA 投与群および化合物 A 併用群の神経症状スコアを表 2 に示す。表中の数値は、平均土標準誤差を表わす (Wilcoxon rank sum test)。*は、t-PA 投与群に対し有意差があることを示し、§は、対照群に対し有意差があることを示す。

表 2

群	0~6時間	0~24時間	0~48時間	0~72時間
対照群 (生理食塩水)	3. 3±0. 2	3. 5±0. 2	3. 7±0. 2	3. 5±0. 3
t-PA 投与群	3. 4±0. 2	3. 4±0. 2	3. 1±0. 3	3. 0±0. 3
化合物A 投与群	3. 4±0. 1	3. 3±0. 1	3. 3±0. 1	3. 2±0. 2
t-PA および 化合物A 投与群	3. 5±0. 1	2. 6±0. 2 * §	2. 4±0. 3 * §	2. 1±0. 3 ** §

*p<0. 05, **p<0. 01, §p<0. 05

[考察（神経症状スコア）]

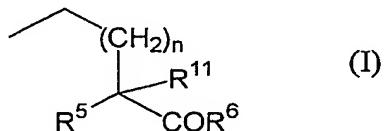
トロンビン注入6時間後までは4群の間に差はないが、24時間後以降について、併用群は他の群に比べ、すべて有意差が認められる。単独投与群はすべての時間において対照群と差がなく、単独投与では神経症状は改善されない。これらの結果より、本発明の併用投与薬剤は神経症状に対し、相乗効果を奏することが分かる。

請求の範囲

1. アストロサイト機能改善剤および血栓溶解剤を有効成分として含有する脳虚血疾患の治療および／または予防剤。

5

2. アストロサイト機能改善剤が、一般式 (I)



(式中、 R⁶は、ヒドロキシ基、C 1～4のアルコキシ基、フェニル基1個で置換されたC 1～4のアルコキシ基、または、NR⁹R¹⁰基

10 (基中、R⁹およびR¹⁰はそれぞれ独立して

- (i) 水素原子、
- (ii) C 1～4のアルキル基、
- (iii) フェニル基、
- (iv) C 1～4のアルコキシ基またはカルボキシル基で置換されているフェニ

15 ル基、

- (v) 窒素原子1個含有する4～7員の複素環、または
- (vi) フェニル基、C 1～4のアルコキシ基またはカルボキシル基で置換されているフェニル基あるいは窒素原子を1個含有する4～7員の複素環で置換されているC 1～4のアルキル基を表わすか、または、

20 (vii) それらが結合する窒素原子と一緒にとなって、窒素原子を1または2個を含有する4～7員の複素環または、窒素原子と酸素原子を1個ずつ含有する4～7員の複素環を表わすか、または、

- (viii) それらが結合する窒素原子と一緒にとなって、アミノ酸残基を表わす。) で示される基を表わす。) を表わし、

n、R¹¹およびR⁵は、
 (1) nが1を表わし、
 R¹¹が水素原子を表わし、
 R⁵が(1個の炭素原子が1～3個のフッ素原子で置換されているC1～10
 のアルキル)−CH₂−基を表わすか(ただし、R⁵はF−(CH₂)₅−、F
 −(CH₂)₆−、F−(CH₂)₇−、F₃C−(CH₂)₂−で示される基は
 表わさない。)、または
 (2) nが0または1を表わし、
 R¹¹が水素原子または塩素原子を表わし、
 10 R⁵がC3～10のアルキル基、
 C3～10のアルケニル基、
 C2～10のアルコキシ基、
 C2～10のアルキルチオ基、
 C3～7のシクロアルキル基、
 15 フェニル基、
 フェノキシ基、
 F−(CH₂)_m−基(基中、mは5～7の整数を表わす。)、
 F₃C−(CH₂)₂−基、
 (塩素原子1または2個で置換されているC2～10アルキル)−CH₂−基、
 20 (C1～4アルコキシ基、C3～7のシクロアルキル基、フェニル基または
 フェノキシ基から選ばれる1または2個の置換基で置換されているC1～5
 のアルキル)−CH₂−基を表わすか、または
 R⁵はR¹¹と一緒にになってC3～10のアルキリデン基を表わす。)
 で示される化合物、その非毒性塩、またはその水和物である請求の範囲1記
 25 載の脳虚血疾患の治療および／または予防剤。

3. アストロサイト機能改善剤が、(R) - 2-プロピルオクタン酸、その非毒性塩、またはその水和物である請求の範囲 1 または 2 記載の脳虚血疾患の治療および／または予防剤。
- 5 4. 血栓溶解剤が、組織性プラスミノーゲン活性化因子または、ウロビリノーゲンである請求の範囲 1 乃至 3 のいずれかに記載の脳虚血疾患の治療および／または予防剤。
- 10 5. 血栓溶解剤が、組織性プラスミノーゲン活性化因子である請求の範囲 1 乃至 4 のいずれかに記載の脳虚血疾患の治療および／または予防剤。
6. 脳虚血疾患が、脳梗塞、脳出血、くも膜下出血または白質異常症である請求の範囲 1 乃至 5 のいずれかに記載の治療および／または予防剤。
- 15 7. 脳虚血疾患が、脳梗塞である請求の範囲 1 乃至 5 のいずれかに記載の治療および／または予防剤。
8. アストロサイト機能改善剤が (R) - 2-プロピルオクタン酸、その非毒性塩、またはその水和物であり、血栓溶解剤が組織性プラスミノーゲン 20 活性化因子である脳梗塞の治療および／または予防剤。
9. アストロサイト機能改善剤と血栓溶解剤を同時に投与することからなる脳虚血疾患の治療方法。
- 25 10. アストロサイト機能改善剤を血栓溶解剤の投与後に投与することからなる脳虚血疾患の治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/07212

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.C1⁷ A61K45/06, 31/19, 38/00, A61P9/00, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.C1⁷ A61K45/06, 31/19, 38/00, A61P9/00, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Mark J. Alberts, Hyperacute stroke therapy with tissue plasminogen activator., The American Journal of Cardiology, 1997, Vol.80(4C), 29D-39D	1-8
Y	T. Asano et al., The ameliorative effect of ONO-2506 on the delayed and prolonged expansion of the infarct volume following permanent middle cerebral artery occlusion in rats, Journal of Cerebral Blood Flow Metabolism, 1999, Vol.19, Suppl 1, S64	1-8
Y	EP 632008 B1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 04 February, 1998 (04.02.98), Full text & JP 07-316092 A2 & CN 1083419 B & US 6201021 B1 & JP 09-118644 A2 & JP 10-324626 A2	1-8

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

"A"	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier document but published on or after the international filing date	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search 07 October, 2002 (07.10.02)	Date of mailing of the international search report 29 October, 2002 (29.10.02)
--	---

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No. Patent provided by Sughrue Mion PLLC - http://www.sughrue.com

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/07212

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 9-10

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 9 to 10 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2) (a) (i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' A61K 45/06, 31/19, 38/00, A61P 9/00, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' A61K 45/06, 31/19, 38/00, A61P 9/00, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CA(STN), MEDLINE(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	Mark J. Alberts, Hyperacute stroke therapy with tissue plasminogen activator., The American Journal of Cardiology, 1997, Vol. 80(4C), 29D-39D	1-8
Y	T Asano et al., The ameliorative effect of ONO-2506 on the delayed and prolonged expansion of the infarct volume following permanent middle cerebral artery occlusion in rats, Journal of Cerebral Blood Flow Metabolism, 1999, Vol. 19, Suppl 1, S64	1-8

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07.10.02

国際調査報告の発送日

29.10.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

八原 由美子

4C 9261



電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C(続き) .	関連すると認められる文献	関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
Y	EP 632008 B1 (小野薬品工業株式会社) 1998.02.04, 全文, & J P 07-316092 A2 & CN 1083419 B & U.S. 6201021 B1 & J P 09-118644 A2 & J P 10-324626 A2	1-8

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 9-10 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 9-10 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i) 及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.